

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-258316

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和62年(1987)11月10日

A 61 K 9/28  
31/4156742-4C  
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 2 (全10頁)

⑭ 発明の名称 酸不安定物質の内服用新規医薬製剤

⑰ 特 願 昭62-108763

⑱ 出 願 昭62(1987)4月30日

優先権主張 ⑫ 1986年4月30日 ⑬ イギリス(GB) ⑮ 8610573

⑯ 発 明 者 クット イングマル スウェーデン国、エスー435 00 ミヨルンリュツケ、ヴ  
レヨーググレーン イオリンベージェン2デー

⑯ 発 明 者 オーケ グンナル ビ スウェーデン国、エスー434 00 クングスバツカ、スネ  
ールブランド ドロツベージェン 6

⑯ 発 明 者 安 村 満 西宮市松園町5丁目37

⑯ 発 明 者 森 垣 聡 兵庫県多可郡八千代町中野間275-84

⑰ 出 願 人 吉 富 製 薬 株 式 有 限 公 司 大阪府東区平野町3丁目35番地

⑰ 出 願 人 藤沢薬品工業株式会社 大阪府東区道修町4丁目3番地

⑱ 代 理 人 弁 理 士 高 島 一

最終頁に続く

## 明 細 書

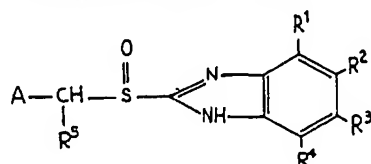
## 1. 発明の名称

酸不安定物質の内服用新規医薬製剤

## 2. 特許請求の範囲

(1) 活性成分として酸不安定化合物を含有する経口医薬製剤において、前記酸不安定化合物とアルカリ反応化合物とを含むか、または前記酸不安定化合物のアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物とを含む核部分、および該核部分の上に、1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤、または重合体で水溶性のフィルム形成化合物と、任意にpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ反応性核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤。

(2) 酸不安定化合物は、一般式 I :



〔式中、Aは任意に置換基を有する異項環基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は同じか相異なる、好ましくは水素、低級アルキル、低級アルコキシ、-CF<sub>3</sub>、-O-CO-低級アルキル基またはハロゲンであり、R<sup>5</sup> は水素または低級アルキル基であって、前記低級とはオメガラズール化合物、即ち5-メトキシ-2-〔〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール以外は1-6の炭素原子を意味する〕を有するかまたは酸不安定化合物は2-〔〔(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニル]ベンズイミダゾールであることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。〕

(3) 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・6MgO・CO<sub>2</sub>・12H<sub>2</sub>O または MgO・Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・2SiO<sub>2</sub>・nH<sub>2</sub>O) (但し、式中nは2未満の非整数である) からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(4) 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする特許請求の範囲第(2)項に記載の製剤。

(5) 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする特許請求の範囲第(4)項に記載の製剤。

(6) 前記アルカリ核部分が酸不安定化合物と、酸不安定化合物の微小周囲を7~12のpH値とするpH緩衝性アルカリ化合物からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(7) 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム/マグネシウム化合物： $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ （但し、 $n$ は2未満の非整数）からなることを特徴とする特許請求の範囲第(6)項に記載の製剤。

(8) 前記アルカリ核部分が酸不安定化合物のナ

部分を、1層以上の反応に不活性な中間被覆層で被覆し、その後、該中間被覆を施した核部分をさらに腸溶皮膜で被覆することからなる、酸不安定化合物を含有する経口医薬組成物を調製する方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は経口投与用の酸不安定物質を含有する新規安定な医薬製剤、かかる製剤の製造方法ならびにその使用時、胃酸の分泌に影響を与え、胃腸細胞保護効果を与える方法に関する。

(従来技術・発明が解決しようとする問題点)

酸不安定物質は経口投与用の医薬製剤投薬形を配合処方するときの処方者にとって、ある問題点をもたらす。経口服用後、それら物質が酸の反応性胃液と接触するのを防ぐために、この問題点を解決する既存の方法は、その投薬形に腸溶皮膜を被覆することである。腸溶皮膜は酸媒体に実質的に不溶性であるという共通の特徴をもつ物質/重合体の類であるが、中性からアルカリ性媒体中では溶解性である。酸媒体では不安定であるが、中

トリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(9) 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合された酸不安定化合物のアルカリ塩からなることを特徴とする特許請求の範囲第(7)項に記載の製剤。

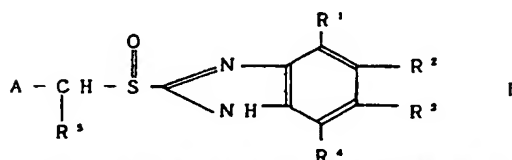
(10) 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセートフタレート、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセートフタレートからなり、任意に可塑剤を含むことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(11) 酸不安定化合物を含む最終投薬形の水分量が1.5重量%を超えないことを特徴とする特許請求の範囲第(1)項に記載の製剤。

(12) 酸不安定化合物とアルカリ反応化合物との混合物または酸不安定化合物のアルカリ塩と所望によりアルカリ反応性化合物との混合物を含む核

性ないしアルカリ性媒体ではより安定性が良い物質には、製造中および貯蔵中活性化合物の安定性を増大するために、アルカリ性反応性不活性成分を添加することが屢々有利である。

これら安定性を発揮する化合物の種類は次の一般式Iを有する置換ベンズイミダゾール：



(式中、Aは任意に置換基を有する異項置基であり、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は下記に定義するように同じか相異っており、 $R^3$ はHまたは低級アルキルである)かまたは化合物、2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニル-ベンズイミダゾールである。

一般式Iを有する化合物は自体生物学的にほぼ不活性であるが、酸媒体ではある酵素系の活性抑制剤へと分解/変換する。

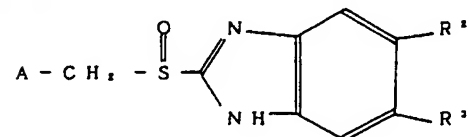
前記性質を有する化合物の例として特許 US-A-

4045 563, EP-B1-0 005 129, BE-898 880 および特許出願 EP-85850258-6, EP-A1-0 080,602, EP-0127 736, EP-0 134 400, EP-0 130 729, EP-0150 586, DE-3415971, GB-2 082 580, SE-A-8504048-3 に記載された化合物を挙げることができる。前記最後の出願は 2-(2-ジ置換-アミノベンジル)スルフィニルベンズイミダゾール、たとえば 2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニルベンズイミダゾールを記載するが、これは NC-1300 とも呼ばれ 1985 年 10 月 17 日名古屋で開かれた医薬活性シンポジウムにおいて岡部教授により発表されたものであり、壁細胞内で酸分割後、 $H^+K^+-ATPase$  と相互作用を行う。(たとえば B. Wallmark, A. Brändström, H. Larsson 壁細胞内におけるオメガアラゾールの  $H^+K^+-ATPase$  の活性抑制剤への酸誘起変換についての証明 \* Biochemica et Biophysica Acta 778, 549-558, 1984 参照)。同じような性質を有する他の化合物は更に特許 US-4 182 766 および特許出願 GB-2 141 429, EP-0 146 370, GB-2 082

580 に記載されている。これら化合物の共通の特徴は酸媒体において急速な分解/変換をへて生物学的に活性化化合物に変換されるということである。

上記一般式 I を有する若干の化合物についての安定性のプロファイルを第 1 表に例示するが、そこでは pH 2 と 7 における溶液中での分解/変換の反応半減期を示す。

第 1 表 次の構造式をもつ化合物の分解/変換速度



| 化合物 No. | A | $R^1; R^2$ | 活性部分への変換に要する半減期 (分) |      |
|---------|---|------------|---------------------|------|
|         |   |            | pH=2                | pH=7 |

|    |  |                           |    |     |
|----|--|---------------------------|----|-----|
| 1. |  | $CH_3; 5-COOCH_3; 6-CH_3$ | 11 | 150 |
|----|--|---------------------------|----|-----|

| 化合物 No. | A | $R^1; R^2$ | 活性部分への変換に要する半減期 (分) |      |
|---------|---|------------|---------------------|------|
|         |   |            | pH=2                | pH=7 |

|    |  |               |     |      |
|----|--|---------------|-----|------|
| 2. |  | $5-CH_3; H$   | 5.4 | 1700 |
| 3. |  | $5-CF_3; H$   | 1.9 | 122  |
| 4. |  | $5-CF_3; H$   | 2.0 | 8.8  |
| 5. |  | $5-OCCH_3; H$ | 3.7 | 1620 |

| 化合物 No. | A | $R^1; R^2$ | 活性部分への変換に要する半減期 (分) |      |
|---------|---|------------|---------------------|------|
|         |   |            | pH=2                | pH=7 |

|    |  |               |     |      |
|----|--|---------------|-----|------|
| 6. |  | $5-OCCH_3; H$ | 4.0 | 3900 |
| 7. |  | $5-C_2H_5; H$ | 33  | 測定せず |

置換基を有するスルフォキサイド、たとえば EP-B1-0005129 に記載された置換ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤である。置換ベンズイミダゾールは酸反応性媒体と中性媒体で分解/変換を受けやすい。

壁細胞内酸雰囲気中で活性部分に活性化されることはこれら化合物の固有の性質である。活性化

化合物は壁細胞内で酵素と相互作用をし、その酵素は胃の粘膜中で塩酸の生成を媒介する。スルフォキシド基を含む置換ベンズイミダゾール類で、壁細胞内で $H^+K^+-ATPase$ と干渉する従来公知の全ての化合物はまた酸媒体中ですべて分解される。

酸不安定物質の酸性胃液との接触を防ぐ、酸不安定物質の医薬投薬形は、腸溶皮膜で被覆されなければならない。普通の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような慣用の腸溶皮膜で被覆されるならば、酸不安定物質はそれとの直接または間接接触によって速やかに分解し、その結果、その医薬製剤はひどく変色し、時間の経過とともに活性物質の含有量を失うようになる。

貯蔵安定性を高めるために、酸不安定物質を含む核部分は、アルカリ反応性成分をも含まなければならない。かかるアルカリ核部分が取る量の慣用の腸溶皮膜ポリマー、たとえばセルロースアセテートフタレート—それは被膜と核部分に含まれ

きない、というのはセルロースアセテートフタレート(CAP)のような物質と一般式Iの化合物との直接接触が、一般式Iの化合物の分解と変色を引き起こすからである。

DE-82-23 36 218 は1種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透折膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中で一般式Iの酸不安定物質を適切に保護しないであろう。

DE-A1-1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は腸溶皮膜である。DE-A1-1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法は一般式Iの化合物には用いることができず、この場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために3層を被覆することを述べているが、

る活性薬品との小腸の中央部分での溶解を可能にする—で腸溶皮膜を被覆されるとき、それはその投薬形が小腸に注がれる前の胃にある間に水または胃液の腸溶皮膜を通して核部分への何等かの拡散をも可能にする。拡散された水または胃液は腸溶皮膜層に極めて近い核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部にアルカリ溶液を形成する。そのアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2腸溶皮膜で被覆される。この製剤方法では、一般式Iの化合物は小腸で所望の解離を行わないであろう。

US-A 2 540 979は腸溶皮膜を施した径口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第2および/または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法は一般式Iの化合物を含む核部分には適用で

そのような目的は本発明の範囲外である。

GB-A-1 485 676は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および/または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組合わせ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤は一般式Iの化合物を含む医薬品投薬形には採用することができない、というのは核の中の一般式Iの化合物と接する酸の存在が一般式Iの化合物の分解をもたらすことになるからである。

WO 85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するためにたとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が、拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、酸不安定物質には採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、酸不安定物質を含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

このように酸不安定化合物製剤の安定性は充分

なものではなく、特に耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、このような方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとは言えず、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよい酸不安定物質の腸溶性製剤の開発が必要であった。

(問題点を解決するための手段)

本発明によれば、上記一般式 I を有する公知の酸不安定化合物を腸溶皮膜を有する投薬形に調整することができるが見出された。

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は同じか互いに異なり、次の何れかである：

- (a) 水素
- (b) ハロゲン、たとえば F、Cl、Br、I
- (c)  $-CN$
- (d)  $-CHO$
- (e)  $-CF_3$
- (f)  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R^{11} \end{array}$
- (g)  $-O-C(=O)-R^{12}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ (-C-) \end{array}$  を形成し、それによっても  $R^1$  と  $R^2$ 、 $R^2$  と  $R^3$ 、 $R^3$  と  $R^4$  がベンズイミダゾール環の隣接 C 原子と共に 2 個のリングを形成するならば、それらは互いに縮合していてもよい。ここにおいて、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  は同じか相異なる次の基：

- (a) 10 個以下の C 原子を含むアリール
  - (b) 1-4 の C 原子を含むアルコキシ
  - (c) 1-3 の C 原子を各アルコキシ部分に含むアルコシアルコキシ
  - (d) アルコキシ部分に 1-2 の C 原子を、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルコキシ
  - (e) 10 以下の C 原子を含むアリールオキシ
  - (f) アルキル部分に 1-3 の C 原子を含むジアルキルアミノ、または
  - (g) 1-3 の C 原子を含むアルキル基で任意に置換されたピロリジノまたはピペリジノ；
- $R^{13}$  は (a) 1-4 の C 原子を含むアルキル、または (b) 2-3 の C 原子を含むアルキレン；

- (h)  $-CH(OR^{14})$ ；
- (i)  $-(Z)-B-D$
- (j) 炭素原子 10 以下を含むアリール、
- (k) 任意に 1-6 の C 原子を含むアルキルで置換された 10 以下の C 原子を含むアリールオキシ
- (l) 1-6 の C 原子を含むアルキルチオ
- (m)  $-NO_2$ ；
- (n) 1-6 の C 原子を含むアルキルスルフィニル、または
- (o) 隣接基  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  はベンズイミダゾール環の隣接炭素原子とともに 5、6、7 員単環式リングまたは 9、10、11 員二環式リングを形成するが、それらリングは飽和または不飽和であり、 $-N-$  と  $-O-$  から選ばれた 0-3 個の異環原子を含んでいてもよく、またそれらリングは任意に 1-3 個の C 原子を含むアルキル基、4-5 個の C 原子を有し、スピロ化合物を与えるアルキレン基から選ばれた 1-4 個の置換基で置換されていてもよい。あるいはこれら置換基の 2 または 4 個は共に 1 または 2 個のオキソ基

$Z$  は  $-O-$  または  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ ；

$n$  は 0 または 1；

- $B$  は (a) 1-6 の C 原子を含むアルキレン
- (b) 3-6 の C 原子を含むシクロアルキレン
  - (c) 2-6 の C 原子を含むアルケニレン
  - (d) 3-6 の C 原子を含むシクロアルケニレンまたは、
  - (e) 2-6 の C 原子を含むアルキニレン；

$D$  は (a) H

- (b)  $-CN$
- (c)  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-R^5 \end{array}$
- (d)  $\begin{array}{c} O \\ || \\ -(Y)-C-R^6 \end{array}$

但し、

- $R^5$  は (a) 1-5 の C 原子を含むアルコキシ  
または (b) アルキル部分に 1-3 の C 原子を含むジアルキルアミノ；

$m$  は 0 または 1；

$r$  は 0 または 1；

Y は (a)  $-O-$ (b)  $-NH-$ (c)  $-NR^{10}-$ ; $R^{10}$  は (a) H

(b) 1-3 の C 原子を含むアルキル

(c) アルキル部分に 1-2 の C 原子を、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルキル、または

(d) 10 以下の C 原子を含むアリール;

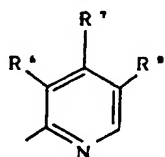
である。

 $R^8$  は H、CH<sub>3</sub>; または C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> である。A は特に、次式の  $R^*$  と  $R^*$  が同じか異なる、

(a) H または

(b) 1-6 の C 原子を含むアルキルであるピリジル基

であり、

 $R^7$  は (a) H

(b) 1-8 の C 原子を含むアルキル

(c) 1-8 の C 原子を含むアルコキシ

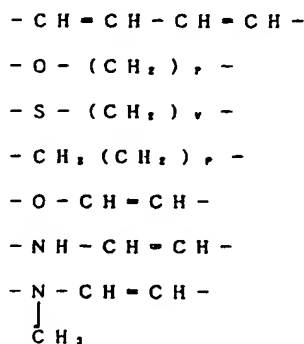
(d) 2-5 の C 原子を含むアルケニルオキ

オキサシクロアルキル

(a) 2 個の O 原子と 4-7 の C 原子を含むオキサシクロアルコキシ

(b) 1 個の O 原子と 4-7 の C 原子を含むオキサシクロアルキルアルコキシ

(c) 2 個の O 原子と 4-6 の C 原子を含むオキサシクロアルキルアルコキシ、または

(d)  $R^*$  と  $R^7$  または  $R^7$  と  $R^*$  はピリジン環の隣接する C 原子と共に環を形成する、その場合  $R^*$  と  $R^7$  または  $R^7$  と  $R^*$  によって構成される部分が

であって、p は 2、3 または 4、v は 2 ま

シ

(e) 2-5 の C 原子を含むアルケニルオキ

シ

(f) 各アルコキシ基に 1-2 の C 原子を含むアルコシアルコキシ

(g) 10 以下の C 原子を含むアリール

(h) アルキル部分に 1-6 の C 原子を、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルキル

(i) 任意に 1-6 の C 原子を含むアルキル置換された 10 以下の C 原子を含むアリールオキシ

(j) アルコキシ部分に 1-6 の C 原子を含み、アリール部分に 10 以下の C 原子を含むアリールアルコキシ

(k) アミノ基の N に置換したアルキル置換基に 1-2 の C 原子を含み、アルコキシ基に 1-4 の C 原子を含むジアルキルアミノアルコキシ

(l) 1 個の O 原子と 3-7 の C 原子を含む

たは 3 であり、O 原子と N 原子は常にピリジン環の 4 の位置に結合している、但し  $R^*$ 、 $R^7$  および  $R^8$  の中の 1 つ以下は H 原子である。

本発明の目的はこのように、オメブラゾール化合物、即ち 5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル]スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾールを除く上記一般式 I を有する酸不安定化合物の腸溶皮膜投薬形態である。本発明により腸溶皮膜を施すことのできる他の化合物は 2-(2-ジメチルアミノベンジル)スルフィニル-ベンズイミダゾールである。新規製剤は酸媒体で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体で急速に溶解し、長期貯蔵中良好な安定性を有する。この新規投薬形は次の特徴を有する。即ち、酸不安定化合物をアルカリ化合物と混合し、または酸不安定化合物のアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を 2 以上の層（特に 2 または 3 層）で被膜し、その場合第 1 層は水溶性であるか、水

で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアルカリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良い安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

本発明による医薬投薬形に特意的な化合物の例としては、第1表にまとめた化合物を挙げることができる。

第1表の化合物1-6のpH4未満の水溶液での分解半減期は多くの場合、10分より短い。また中性pH値でも、分解反応は急速に進み、たとえばpH=7での分解の半減期は10分と65時間の間であり、他方それより高pH値では多くの化合物の溶液での安定性はずっと良い。安定性の特徴は固相でも同様である。分解は酸反応性物質により触媒される。酸不安定化合物はアルカリ反応性物質との混合物で安定化される。

上記リストされた酸不安定化合物の安定性につ

・ $\text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  (但し、 $n$ は2未満の非整数) または類似化合物；有機pH緩衝剤、たとえばトリスヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH値は活性化合物のアルカリ反応性塩、たとえば酸不安定化合物のナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を単独でまたは慣用の前述した緩衝剤との組み合わせで用いることによっても達成することができる。

粉末混合物は次いで慣用の製薬工程により小球、すなわちベレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ベレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

#### 分離層

酸不安定化合物を含有するアルカリ反応性核部分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマ

いて言われることから、該化合物の経口投薬形が分解せずに小腸に到達するためには酸の反応性胃液との接触から保護されなければならないことは明らかである。

#### 核部分

最終混合物における好ましい濃度の活性化化合物を得るために、酸不安定化合物は不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ反応性または不活性の、製薬上受容される物質（それは水が混合物の粒子に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各活性化化合物粒子の回りにpH=7以上、好ましくはpH=8以上の“局所的pH (micro-pH)”を作り出す）と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または他の適当な弱い無機酸もしくは有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシウムまたは複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

から分離しなければならない。そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中に酸不安定化合物の分解/変色を引き起こすからである。中間被覆層（分離層）はまたpH緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はその層に、通常の制酸剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム/マグネシウム複合化合物、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_4\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ )、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$  ( $n$ は前記と同意義) または類似化合物；あるいは他の製薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機あるいは有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニ



ウム塩から選ばれた物質を導入することによりさらに強化することができる。

分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性物質を含んでいる。

分離層は核部分—ベレットまたは錠剤—に対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンか又はコーティング溶液として水および/または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の中から選ばれる。分離層の厚さは2 $\mu$ m以上であり、小球ベレットの場合、好ましくは4 $\mu$ m以上、錠剤の場合、好ましくは10 $\mu$ m以上である。

錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行なうこ

／メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit<sup>®</sup> L 12.5 または Eudragit<sup>®</sup> L 100 (Röhm Pharma) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。

腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric (PMC Corporation), Eudragit<sup>®</sup> L 100-55 (Röhm Pharma), Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセクノール、トリアセチン、クエン酸エステルたとえば商品名 Citroflex<sup>®</sup> (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。

可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの1-20%の範囲である。クルク、着色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含ませることができる。

とができる。最初、酸不安定化合物を含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上許容され、水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1mm以上の厚さを有する。通常の可塑剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。

ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

#### 腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばパンコーティングまたはポリマーの水および/または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとしては、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、メタクリル酸

かくして、本発明による特別な製剤は酸不安定化合物とアルカリ反応化合物を含む核部分あるいは酸不安定化合物のアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、水溶性または水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなり、投薬形の貯蔵安定性が受け入れ難いほど短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分（溶解が求められる場所）に存在する液体では急速に分解／溶解する、腸溶皮膜で被覆される。

#### 最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれかであり、あるいは腸溶皮膜ベレ

ットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュェ(Sachets)に分散されたペレットまたは、錠剤に調製されたペレットである。酸不安定化合物を含む最終投薬形(腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはペレット)の水分量は低く、好ましくは1.5重量%以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。

#### 方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。

本発明による製剤は胃酸の分泌を減らす点および/または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量は活性化化合物1~400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の

#### 中間被覆ペレット

|                     |       |
|---------------------|-------|
| 中間被覆層なしのペレット        | 500 g |
| Ⅲ ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 20 g  |
| 蒸留水                 | 400 g |

ポリマー溶液(Ⅲ)を中間被覆層なしのペレット上に流動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に置かれた。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| 中間被覆ペレット                  | 500 g |
| Ⅳ ヒドロキシプロピルメチルセルロースアクリレート | 57 g  |
| セチルアルコール                  | 3 g   |
| アセトン                      | 540 g |
| エタノール                     | 231 g |

ポリマー溶液(Ⅳ)を流動床装置でスプレーガンを床の上に置いて中間被覆ペレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ペレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに284mgの量を充填したが、この量は活性化化合物1の25mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

治療方法は本発明のさらに他の側面をなすものである。

#### (実施例)

本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

#### 実施例1

実施例1-3は本発明の例である。

#### 中間被覆層なしのペレット

|   |                |       |
|---|----------------|-------|
| Ⅰ | ラクトース粉末        | 253 g |
|   | 無水ラクトース        | 167 g |
|   | ヒドロキシプロピルセルロース | 25 g  |
| Ⅱ | 第1表の化合物1       | 50 g  |
|   | ラウリル硫酸ナトリウム    | 5 g   |
|   | 磷酸水素二ナトリウム     | 1.5 g |
|   | 磷酸二水素ナトリウム     | 0.1 g |
|   | 蒸留水            | 125 g |

乾燥成分(Ⅰ)をミキサーで予備混合した。懸濁した活性成分を含む顆粒化液体(Ⅱ)を添加し、得られた塊を適当な粘度に湿潤混合した。湿った塊を押出機でプレスし、ペレットに球状化した。ペレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

#### 実施例2

第1表による化合物2のナトリウム塩の場合の配合処方

#### 中間被覆層なしのペレット

|   |                 |        |
|---|-----------------|--------|
| Ⅰ | 第1表、化合物2のナトリウム塩 | 339 g  |
|   | マンニトール粉末        | 2422 g |
|   | 無水ラクトース         | 120 g  |
|   | ヒドロキシプロピルセルロース  | 90 g   |
|   | 微結晶セルロース        | 60 g   |
| Ⅱ | ラウリル硫酸ナトリウム     | 7 g    |
|   | 蒸留水             | 650 g  |

化合物2のナトリウム塩を混合物Ⅰの他の成分と共に加える以外は、実施例1に記載の通りに調製した。

#### 中間被覆ペレット

|   |                    |       |
|---|--------------------|-------|
|   | 中間被覆層なしのペレット       | 500 g |
| Ⅲ | ヒドロキシプロピルメチルセルロース  | 20 g  |
|   | 水酸化アルミニウム／炭酸マグネシウム | 4 g   |
|   | 蒸留水                | 400 g |
|   | Ⅲで中間被覆されたペレット      | 500 g |

|    |                   |       |
|----|-------------------|-------|
| IV | ヒドロキシプロピルメチルセルロース | 20 g  |
|    | 蒸留水               | 400 g |

2つの中間被覆層、ⅢとⅣを中間被覆層なしのペレットに流動床装置で前述のように連続的に適用した。

#### 腸溶皮膜被覆ペレット

|   |                        |       |
|---|------------------------|-------|
|   | 中間被覆ペレット               | 500 g |
| V | ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | 57 g  |
|   | セチルアルコール               | 3 g   |
|   | アセトン                   | 540 g |
|   | エタノール                  | 231 g |

腸溶皮膜被覆ペレットの調製は実施例1に記載した通りに実施した。

#### 実施例3

第1表による化合物6の場合の配合処方。この例は本発明による1単位投薬量の組成物を与える。

#### 錠剤核部分

|                       |        |
|-----------------------|--------|
| 第1表、化合物6              | 15 mg  |
| ラクトース                 | 119 mg |
| ヒドロキシプロピルセルロース (低置換度) | 5 mg   |

|                |        |
|----------------|--------|
| ヒドロキシプロピルセルロース | 1 mg   |
| タルク            | 5 mg   |
| 水酸化マグネシウム      | 15 mg  |
| 計              | 160 mg |

上記組成物を有し、各160mgの重量を持つ錠剤核部分が先ず公知の技術で作られた。

#### 分離層 (内層)

|                                                                 |        |
|-----------------------------------------------------------------|--------|
| ヒドロキシプロピルセルロース                                                  | 2 mg   |
| 合成ヒドロタルサイト<br>( $Al_2O_3 \cdot 6H_2O \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ ) | 0.3 mg |

#### 分離層 (外層)

|                |      |
|----------------|------|
| ヒドロキシプロピルセルロース | 2 mg |
|----------------|------|

2つの分離層は公知のコート技術により核部分に適用された。

#### 腸溶皮膜層

|                        |        |
|------------------------|--------|
| ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート | 7 mg   |
| セチルアルコール               | 0.5 mg |

腸溶皮膜コーティング溶液を2層の分離層により被覆された核部分に、公知の腸溶皮膜コーティング技術によってスプレーした。

第1頁の続き

⑦発明者 小 田 稔 中津市大字湯屋304-24  
⑦発明者 大 石 直 寛 福岡県築上郡新吉富村大字垂水1342-1